Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
des Instituts für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf

(Leiter : Prof . Dr . med . J . O . Arndt)

Die Bedeutung sympathischer und parasympathischer Efferenzen auf das Herz für die chronotrope Wirkung von Injektionsanästhetika an Katzen.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas Koch

~~1982~~
1983

UNIV. MICHIGAN

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0127

Aus der Abteilung für Experimentelle Anästhesiologie
des Instituts für Anästhesiologie der Universität Düsseldorf

(Leiter : Prof . Dr . med . J . O . Arndt)

Die Bedeutung sympathischer und parasympathischer Efferenzen auf das Herz für die chronotrope Wirkung von Injektionsanästhetika an Katzen.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Thomas Koch

1982

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
gez.: Prof. Dr. Brüster

Referent:
gez.: Prof. Dr. Arndt

Korreferent:
gez.: Prof. Dr. Thämer

Meinen Eltern gewidmet

		Seite
1.	Einleitung und Fragestellung	3
2.	Methode	7
2.1.	Material	7
2.2.	Chirurgische Maßnahmen	7
2.3.	Meßparameter	
2.4.	Versuchsablauf	1o
2.5.	Geprüfte Pharmaka	11
2.6.	Datenanalyse	11
3.	Ergebnisse	13
3.1.	Narkosedauer und chronotrope Wirkung der untersuchten i.v. Anästhetika an wachen Tieren.	13
3.2.	Chronotrope Wirkungen der i.v. Anästhetika in N_2O/O_2 Basisnarkose und unter verschiedenen Herzinnervationszuständen.	15
3.3.	Wirkungen der Pharmaka auf periphere vagale Neurone.	2o
4.	Diskussion	24
5.	Zusammenfassung	31
6.	Literatur	34
7.	Lebenslauf	

1. Einleitung und Fragestellung

Injektionsanästhetika verschiedenster chemischer Struktur lösen bei Mensch (Savege et al., 1973; Mann u. Pflüger, 1974) und Tier (s. zusammenfassende Darstellung von Arnd u. Zindler, 1978) dosisabhängige, teils starke Tachykardien aus. Da alle diese Pharmaka am isolierten Herzen negativ chronotrop wirken (Goldberg et al., 1970; Fischer, 1973; Fischer et al., 1977) und mit Ausnahme von Ketamin (Niederstrasser, 1982) efferent sympathische Antriebe hemmen, also das Entstehen von Bradykardien begünstigen, muß eine Hemmung des vagalen Herztonus Ursache dieser Tachykardien sein. In der Tat konnte Inoue 1981 durch Ableitung von präganglionären Vagusefferenzen die vermutete Vagushemmung neurophysiologisch dokumentieren und zudem den Beweis führen, daß diese zentrale Vagolyse entgegen verbreiterter Ansicht (Coleman et al., 1972; Filner u. Karliner, 1976; Chamberlain et al., 1977) nicht über Baroreflexe vermittelt wird, sondern durch eine unmittelbare Hemmung zentraler Vagusneurone zustande kommt.
Nach der gegenwärtig herrschenden Vorstellung über die nervale Herzfrequenzsteuerung resultiert die Herzfrequenz aus dem Gleichgewicht efferent vagaler und sympathischer Antriebe, wobei für die Entstehung der Ruheherzfrequenz physiologischerweise der vagale Herztonus dominiert (Warner et al., 1969; Levy, 1971;

Bishop, et al.,1976).
Wie aber ist das Verhältnis beider Antriebe zueinander unter Einwirkung von Injektionsanästhetika, wenn diese Pharmaka beide Komponenten hemmen?
Wird zum Beispiel die tachykarde Wirkung der Barbiturate und Steroidanästhetika durch die gleichzeitige Sympathikushemmung gemildert bzw. durch Ketamin, das den Sympathikus aktiviert, zusätzlich verstärkt?
Um diese Frage zu beantworten, wurden hier die positiv chronotropen Wirkungen einiger gebräuchlicher Injektionsanästhetika bei verschiedenen Herzinnervationszuständen, und zwar bei intakter Innervation und nach selektiver Ausschaltung der vagalen bzw. sympathischen Herzefferenzen verglichen.
Durch diese Versuche ließ sich desweiteren entscheiden, welche Bedeutung die autonomen Antriebe auf das Herz tatsächlich für die Herzfrequenzregelung in Narkose haben; denn die oben erwähnte Studie von Inoue an vagalen Efferenzen sowie Studien von anderen Autoren, die sympathische Efferenzen untersucht haben (s. zusammenfassende Darstellung von Arndt u. Zindler, 1978; Millar et al., 197o; Skovsted et al., 197o; McGrath, et al., 1975) beziehen sich auf Ableitungen an präganglionären Fasern, so daß notwendigerweise die Frage offenbleibt, welche Einflüsse Anästhetika auf die peripheren autonomen Synapsen haben.
Besonders im Hinblick auf die letzte Schaltstelle der vagalen Übertragungskette, nämlich die synaptische Transmission in den herznahen parasympathischen Gang-

lien, ist von verschiedener Seite eine periphere Vagolyse als bedeutender Faktor für die tachykarde Wirkung der Injektionsanästhetika angesehen worden. Die prinzipielle Möglichkeit einer derartigen peripheren Vagolyse wurde insbesondere für Barbiturate (Shafer et al., 1930;, Koppanyi et al., 1935; und Gruber et al., 1938; Gruber u. Gruber 1940; Price, 1960; Page u. McCubbin, 1965), aber auch für Ketamin (Traber u. Wilson, 1970) als Ursache der Tachykardien zur Diskussion gestellt, denn diese Pharmaka hemmen - zumindest in hohen Dosen - die durch Elektrostimulation der Vagusnerven erzeugten Bradykardien. Es war deshalb ein weiteres Anliegen dieser Studie, den Anteil peripherer vagolytischer Einflüsse im Zeitverlauf zu verfolgen und ihren Anteil am Zustandekommen der Tachykardien bei therapeutischer Dosierung zu ermitteln.

In die Betrachtung einbezogen werden vier Injektionsanästhetika: ein Vertreter der Barbiturate, das Methohexital, ein Steroidabkömmling, das Althesin, die beide depressorische Kreislaufwirkungen mit Blutdruckabfall auslösen; im Gegensatz dazu Ketamin, das hypertensiv wirkt und schließlich ein neues Hypnotikum Etomidate, ein Imidazolderivat, das weder auf die Herzfrequenz noch auf den Blutdruck wirkt (s. zusammenfassende Darstellung von Arndt u. Zindler, 1978; Doenicke et al., 1974; Patschke et al., 1975, 1977a, 1977b).

Es wird sich im Folgenden zeigen, daß die Herzfrequenzwirkungen dieser Pharmaka hauptsächlich über den Herzvagus vermittelt werden.

2. Methode

2.1. Material

Die Ergebnisse stammen von 24 Katzen mit einem Körpergewicht zwischen 1,8 und 4,2 Kg. Katzen wurden in dieser Studie bevorzugt, weil ihre Kreislaufumstellung jeweils unter Methohexital, Althesin und Ketamin mit einer stark ausgeprägten Tachykardie der des Menschen ähnelt, und weil an ihnen das Verhalten des efferenten kardialen Vagustonus neurophysiologisch analysiert wurde (Child et al., 1971; Hempelmann et al., 1977).

2.2. Chirurgische Maßnahmen

Die Narkose wurde mit 3,o - 4,o% Halothan zur intratrachealen Intubation eingeleitet und dann mit einem Inhalationsgemisch von Lachgas/Sauerstoff im Verhältnis 3:1 bei o,5% Halothan fortgeführt. Die Tiere wurden mit einer Starlingpumpe (Braun-Melsungen) kontrolliert beatmet, wobei das Atemminutenvolumen so bemessen war, daß die massenspektrometrisch (Perkin-Elmer MGA 11oo) fortlaufend gemessene endexpiratorische CO_2-Konzentration ca. 4% betrug. Desweiteren wurden die Tiere mit 1 mg/kg Succinylcholin relaxiert. Succinylcholin schien insofern geeignet, weil es keine Vagolyse hervorruft. Die Körpertemperatur der Tiere wurde mit Hilfe von Wärmelampen auf 37,5 +/- o,5 C gehalten.

Für die Messung des Blutdrucks wurde ein Polyäthylen-

katheter über die A.femoralis bis in Höhe der A.thoracica retrograd vorgeschoben und an ein Elektromanometer (Stathan P37B) über flüssigkeitsgefüllte Katheter angeschlossen. Aortaler Blutdruck und Herzfrequenz wurden fortlaufend auf einem Direktschreiber (Beckmann 5525C) registriert. Die Herzfrequenz konnte über Einstichelektroden mittels eines EKG-gesteuerten Kardiotachometers (Beckmann Type 9857) abgeleitet werden. Desweiteren mußte ein venöser Zugang für Injektionen der Pharmaka und eventuelle Flüssigkeitssubstitutionen über die freipräparierte V. femoralis gelegt werden.

Verfahren zur vagalen Denervierung des Herzens

Zur selektiven reversiblen Ausschaltung des efferenten vagalen Antriebes auf das Herz wurden nach Thorakotomie im 4. Interkostalraum links zwei Teflonkatheter in den Herzbeutel wasserdicht eingenäht. Durch Injektion von 2 ml o,1%igem Procain (37°C) wurde das Herz selektiv efferent vagal denerviert.
Diese perikardiale Procainanästhesie ermöglicht eine selektive und reversible Blockade des efferenten Herzvagus (Samodelov, Pohl u. Arndt, 1982). Das intraperikardiale Volumen war hierbei so bemessen, daß keine tamponadebedingten Kreislaufeffekte auftraten.

Verfahren zur kardialen Sympathikolyse

Für die kardiale Sympathikolyse, die als nichtreversibler Eingriff immer als letzte Untersuchung erfolgte, wurde dem Versuchstier in pronierter Lagerung vom Rücken her beiderseits das Ganglion Stellatum, sowie die oberen thorakalen Ganglien bis Th 5 freigelegt und extirpiert.
Die beschriebenen Präparationen nahmen im allgemeinen zwei Stunden in Anspruch. Eine Stunde vor Beginn der eigentlichen Versuche wurde zur Stabilisierung der Kreislaufverhältnisse Halothan ausgeschaltet. Während dieser Kontrollperiode wurden Herzfrequenz und Blutdruck fortlaufend gemessen.

Zur Einstellung eines bestimmten Herzfrequenzniveaus wurden nach beidseitiger Vagotomie am Hals an dem peripheren Stumpf des Vagus unter körperwarmem Paraffinöl Reizelektroden aus Kupferdraht befestigt. Dann wurde der efferente Vagus mit einem Stimulator (Grass S88 Stimulator) über einen Isolator (Grass SIU5 Isolation Unit) mit 4 Hz, o,5 ms bei einer supramaximalen Spannung von 8-28 V gereizt, um die Herzfrequenz zu erniedrigen. Nachdem die Herzfrequenz unter dem elektrischen Vagusreiz abgesunken war und sich im Gleichgewicht befand, wurden die Pharmaka nach üblicher Weise injiziert, um zu prüfen, ob die Pharmaka den Vagusreizeffekt auf die Herzfrequenz abschwächen konnten. Dabei wurde der Zeitverlauf der Herzfrequenz zwei Minuten lang nach Injektion unter dem konstant gehal-

tenen Vagusreiz beobachtet.

2.4. Versuchsablauf

Wenn alle Kreislaufparameter steady-state Bedingungen erreicht hatten, begannen die eigentlichen Versuche. Jedes Tier erhielt unter fortlaufender Herzfrequenz- und Blutdruckregistrierung nacheinander dreimal dasselbe Anästhetikum injiziert; nämlich bei intakter kardialer Innervation, nach kardialer Vagusblockade und zuletzt nach kardialer Sympathikolyse.
Die Untersuchungen bei intakter kardialer Innervation und nach vagaler Herzblockade wurden hierbei jeweils in wechselnder Reihenfolge vor der kardialen Sympathikolyse durchgeführt. So mußte nach Abschluß des Prüfzyklus zur vagalen Herzblockade die Procainlösung abgesaugt werden und zur Reversibilität der Blockade anschließend die Perikardhöhle gründlich mit NaCl-Lösung durchgespült werden.
Die Injektion eines Pharmakons erfolgte als Bolus innerhalb drei Sekunden in den angeführten Dosierungen, und zwar erst, wenn mindestens fünf Minuten seit der letzten Succinylcholingabe vergangen waren. Zwischen den Injektionen lag ein Zeitraum von mindestens 45 Minuten, der so bemessen war, daß innerhalb dieser Zeiten Blutdruck und Herzfrequenz wieder den Kontrollwert erreicht hatten.

2.5. Geprüfte Pharmaka

Vier in der Praxis häufig verwendete injizierbare Anästhetika, u.z. Methohexital, Althesin, Ketamin und Etomidate wurden im Hinblick auf die Herzfrequenzwirkung untersucht. In Vorversuchen wurden diese Pharmaka auf Zeitpunkt des Narkoseeintritts, Narkosedauer und Wirkung auf die Herzfrequenz an wachen Katzen überprüft, um eine für die späteren Versuche angemessene Dosierung zu finden. Es wurden die Medikamente über eine am Vorderlauf liegende Kanüle als Bolus innerhalb drei Sekunden i.v. injiziert und dabei die Herzfrequenz anhand des EKG mittels Einstichelektroden abgeleitet. Für die Pharmaka ergaben sich folgende minimale Wirkdosen, die in Übereinstimmung mit der Literatur (Child, et al., 1971, 72) für die einzelnen Versuchstiere als äquieffektiv hinsichtlich ihrer hypnotischen Wirkung anzusehen sind:

Methohexital	2,o mg/kg	Althesin	o,1 ml/kg
Ketamin	5,o mg/kg	Etomidate	o,8 mg/kg

2.6. Datenanalyse

Bewertet wurden jeweils die Änderungen von Blutdruck und Herzfrequenz nach Injektion der Medikamente in Bezug auf die Werte unmittelbar vor der Injektion; und zwar wurde von Minute zu Minute abgelesen bis die Kontrollwerte wieder erreicht waren. Diese Werte wurden

tabelliert und die Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen berechnet.

Zur statistischen Analyse wurde der Student-T-Test für gepaarte Daten zum Signifikanzniveau $\alpha = 0{,}05$ zwischen Ausgangswerten und jedem Wert nach Gabe eines Pharmakons angewandt. Dies erschien insofern erlaubt, da sämtliche Beobachtungen am gleichen Tier verglichen wurden.

3. Ergebnisse

3.1. Narkosedauer und chronotrope Wirkungen an wachen Tieren.

Ziel der Vorversuche war, die äquieffektiven Dosierungen der vier Anästhetika zu ermitteln. Es wurde die hypnotische Wirkung hinsichtlich Zeitpunkt des Narkoseeintritts, die Dauer der Narkose und eventuelle Nebenwirkungen an wachen Katzen beobachtet; und vor allem das Ausmaß sowie der Zeitverlauf der Herzfrequenzeffekte verfolgt.

Die hier benutzten Dosierungen erwiesen sich an wachen Katzen als äquieffektiv. Sie induzierten bei den Tieren innerhalb 5-25 Sekunden nach Beginn der Injektion unter Verlust der Stellreflexe eine Bewußtlosigkeit für etwa 4-6 Minuten. Als Kriterium der Narkosewirkung wurde der Verlust bzw. das Wiedererlangen der Stellreflexe verwendet, d.h. die Fähigkeit, den Kopf zu heben und sich im Schwerefeld der Erde zu orientieren.

Nach Abb. 1 geht diese Bewußtlosigkeit mit einer Tachykardie einher. Die Herzfrequenz steigt bei Methohexital und Althesin innerhalb 3o Sekunden nach Injektion um mehr als 3o Schläge pro Minute an, um dann während des Beobachtungsintervalls von insgesamt fünf Minuten auf konstant erhöhtem Niveau zu bleiben. Eine Tachykardie ist auch unter Ketamin zu beobachten. Hier steigt die Herzfrequenz allerdings erst nach

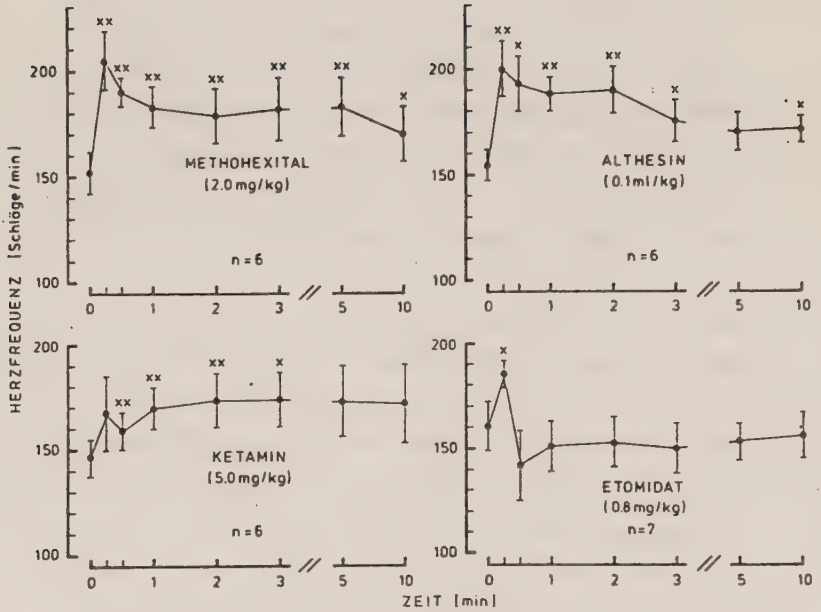

Abb. 1: Verhalten der Herzfrequenz nach intravenöser Injektion von Methohexital, Althesin, Ketamin und Etomidate an wachen Katzen. Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen von je sechs bzw. sieben Tieren. Signifikanztest zwischen dem Ausgangswert und jedem Meßwert.

$x = 2\ p < 0{,}05$, $xx = 2\ p < 0{,}01$.

Methohexital, Althesin und Ketamin lösen allesamt eine Tachykardie aus, wobei die Herzfrequenz bei Ketamin allerdings erst langsam ansteigt und ihr kontinuierliches Maximum nach einer Minute erreicht. Etomidate hingegen zeigt außer einem vorübergehenden Anstieg der Herzfrequenz unmittelbar nach Injektion keine signifikanten Herzfrequenzveränderungen.

einer halben Minute langsam an und erreicht ihr kontinuierliches Maximum von mehr als 2o Schlägen über den Ausgangswert erst nach einer Minute. Etomidate hingegen zeigt keine signifikanten Herzfrequenzveränderungen. Meist tritt sofort nach der Injektion ein nur kurz anhaltender Frequenzanstieg auf.
Die hier getesteten Dosen erwiesen sich also an wachen Tieren verabreicht als äquieffektiv im Hinblick auf die Bewußtlosigkeit und sie lösten mit Ausnahme von Etomidate Tachykardien aus.

3.2. Chronotrope Wirkungen der i.v. Anästhetika in N_2O/O_2 Basisnarkose und unter verschiedenen Herzinnervationszuständen.

Das Ausmaß sowie die Abhängigkeit der Herzfrequenzwirkung von den verschiedenen kardialen Innervierungszuständen seianhand der Abbildung 2 verdeutlicht.
Danach treten bei intakter Herzinnervation auch in Lachgasnarkose bei den vier Anästhetika die gleichen Herzfrequenzeffekte auf wie zuvor an wachen Katzen. Zwar fehlen bei Methohexital und Althesin die überschießenden initialen Spitzen unmittelbar nach Ende der Injektion, die allerdings am wachen Tier schon nach einer Minute wieder abgeklungen waren, aber weitgehende Übereinstimmung im Verhalten der Herzfrequenz betrifft die steady state Werte zwischen beiden Versuchsbedingungen; denn hier wie dort liegen die Herz-

frequenzniveaus bei Methohexital und Althesin deutlich höher als die nach Ketamin; und schließlich fehlen auch in der Lachgas-Analgesie systemische Herzeffekte in der einen oder anderen Richtung im Fall von Etomidate.

Zu bemerken ist auch, daß bei Methohexital, Althesin und auch Etomidate während der ersten Minute nach Injektion der Anästhetika geringe temporäre Blutdruckabfälle auftreten, daß die Tachykardien aber auch nach Normalisierung des Druckes bestehen bleiben. Das Maximum der Herzfrequenzeffekte wird bei allen Pharmaka schon eine Minute nach der Injektion erreicht, bleibt bis zur fünften Minute nach der Injektion auf diesem Niveau, um in den folgenden 1o Minuten allmählich, allerdings am deutlichsten bei Althesin, auf die Ausgangswerte abzufallen.

Von besonderer Wichtigkeit ist nun aber das unterschiedliche Herzfrequenzverhalten bei selektiver Ausschaltung vagaler bzw. sympathischer Herzefferenzen. Im mittleren Teil der Abb. 2 ist die Herzfrequenzreaktion bei selektiver Ausschaltung vagaler Antriebe dargestellt. Als Ausdruck der Vagolyse liegen die Herzfrequenzniveaus bei allen Tieren mit 2oo Schlägen pro Minute, d.h. um etwa 5o Schläge deutlich höher als bei intaktem efferenten Herzvagus (Diagramm links im Bild), wobei sich der Blutdruck nach einem temporären Abfall bereits wieder normalisiert hatte.

Anders als bei intakter Herzinnervation haben aber nach Ausschaltung des Herzvagus Injektionen keinerlei

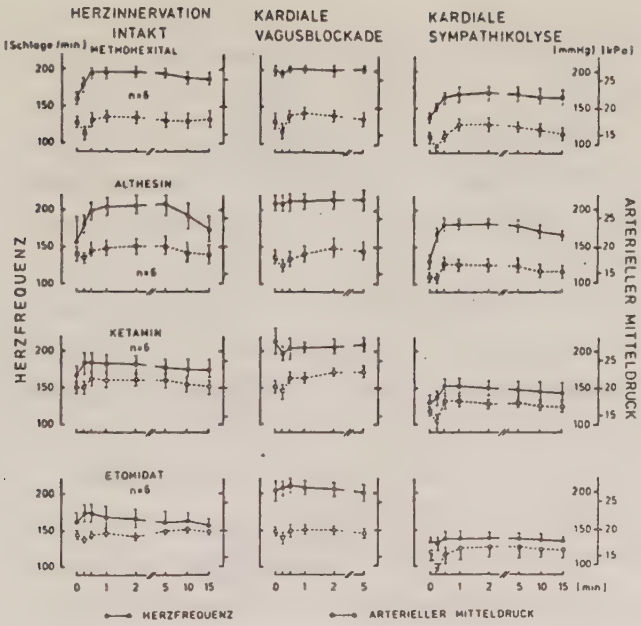

Abb. 2: Herzfrequenz und arterieller Mitteldruck im Zeitverlauf nach Injektion von Methohexital, Althesin, Ketamin und Etomidate bei intakter kardialer Innervation, nach vagaler Herzblockade (perikardialer Lokalanästhesie) und nach kardialer Sympathikolyse (Th 1 bis Th 5) am gleichen Tier. Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen bei jeweils einem Kollektiv von sechs Versuchstieren in Lachgas-Narkose.
Bei intakter Herzinnervation wie auch bei kardialer Sympathikolyse resultiert eine ausgeprägte, etwa gleichstarke Tachykardie auf alle Injektionsanästhetika mit Ausnahme von Etomidate. Dagegen sind bei vagaler Herzblockade keine signifikanten Veränderungen zu sehen. Die Veränderungen der Herzfrequenz sind bereits nach der ersten Minute nach Injektion maximal ausgebildet. Die positiv chronotropen Wirkungen werden also ausschließlich über den erhaltenen efferenten Herzvagus vermittelt.

Herzfrequenzwirkung, d.h. nach Ausschaltung efferent vagaler Antriebe auf das Herz haben die Anästhetika keine Wirkung mehr auf die Herzfrequenz (Bildmitte). Demgegenüber beeinflußt die selektive kardiale Sympathikolyse (rechts in Abb. 2) die Herzfrequenzreaktion auf Injektion der Anästhetika in keiner Weise. Zwar liegen jetzt die Blutdruckniveaus in den Versuchen etwas niedriger als bei intakter Innervation bzw. selektiver Vagolyse, aber wie bei intakter Herzinnervation verhält sich die Herzfrequenz quantitativ ähnlich. Wie zuvor lösen Methohexital und Althesin stärkere Tachykardien aus als Ketamin und Etomidate ist wieder wirkungslos, d.h. selektive Ausschaltung kardialer sympathischer Efferenzen hat keinerlei Effekte auf die chronotropen Wirkungen der genannten Anästhetika.

Um den quantitativen Aspekt der Herzfrequenzwirkung der einzelnen Anästhetika untereinander wie auch das Ausmaß der Effekte unter den verschiedenen Innervierungszuständen zu verdeutlichen, wurden Änderungen gegenüber den Kontrollen vor der Injektion anhand der Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen in Abb. 3 einander gegenübergestellt. Neben den Unterschieden im Ausmaß der Herzfrequenzantwort, die in absteigender Reihenfolge über Althesin, Methohexital und Ketamin bis zum wirkungslosen Etomidate abnimmt, sind zwei Aspekte besonders beachtenswert:

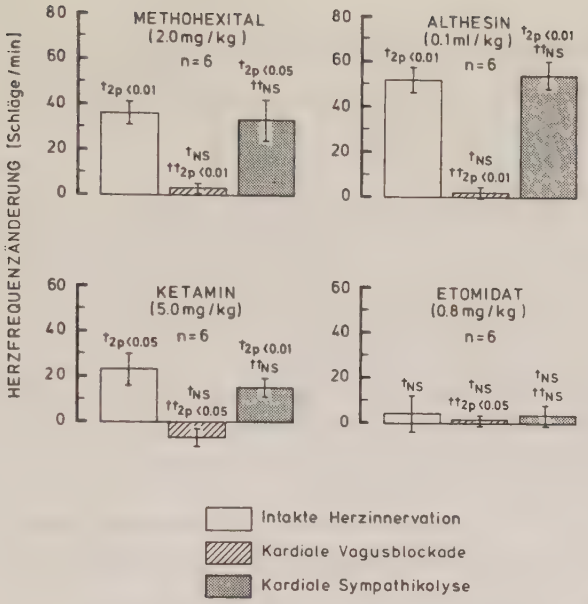

Abb. 3: Gegenüberstellung der Herzfrequenzveränderungen nach intravenöser Injektion der Pharmaka bei intakter Herzinnervation, kardialer Vagusblockade und kardialer Sympathikolyse. Mittelwerte mit ihren Standardabweichungen von je sechs Katzen. Signifikanztest zwischen Ausgangswert und Herzfrequenz 2 min nach Injektion: +, bzw. zwischen Herzfrequenzveränderungen bei intakter Herzinnervation und bei kardialer Vagusblockade oder zwischen Herzfrequenzänderungen bei intakter Herzinnervation und bei kardialer Sympathikolyse: ++.
NS = nicht signifikant.
Bemerkenswert ist, daß Herzfrequenzwirkungen der Pharmaka nur auftreten, sofern die efferente vagale Herzinnervation intakt ist. Danach ist die Herzfrequenzreaktion auf diese Pharmaka ausschließlich eine Funktion des efferenten vagalen Herztonus.

1. haben Methohexital, Althesin und Ketamin keine Herzfrequenzwirkung, wenn die vagalen Herzefferenzen ausgeschaltet sind,
   und
2. tritt unter selektiver kardialer Sympathikolyse, aber intakter vagaler Übertragungskette quantitativ die gleiche Herzfrequenzsteigerung auf wie zuvor bei intakter Herzinnervation.

Ungeachtet substanzspezifischer Unterschiede im Ausmaß der Tachykardien ist damit bewiesen, daß das Auftreten einer Tachykardie an die Intaktheit vagaler kardialer Efferenzen gebunden ist, daß also der Herzsympathikus keine Bedeutung für die Herzfrequenzreaktion auf die hier getesteten Injektionsanästhetika hat.

3.3. Wirkungen der Pharmaka auf periphere vagale Neurone.

Das jeweils verschobene Ausgangsniveau der Kontrollwerte war bei den bisherigen Versuchen unter vagaler Herzblockade auffällig;-die dominierende Rolle des Vagus für die Herzfrequenzreaktion steht also außer Zweifel. Es stellt sich nun aber die Frage, ob die über den Vagus vermittelten chronotropen Wirkungen nur Änderungen des kardialen Vagus darstellten, oder ob diese zentrale Vagolyse von einer peripheren Komponente überlagert wurde, d.h., ob auch periphere vagale Transmissionen in den vagalen Ganglien von den Pharmaka beeinflußt wurden und

somit ebenso an den beobachteten chronotropen Wirkungen beteiligt waren.
Um derartige periphere Wirkungen erfassen zu können, wurden die Wirkungen der genannten Injektionsanästhetika auf die Herzfrequenz unter anhaltender Elektrostimulation des durchtrennten Vagusnerven, d.h. also unter einem definierten efferenten Vagustonus untersucht. Diesen Versuchen liegt die Überlegung zugrunde, daß sich unter den Bedingungen einer elektrostimulatorisch hervorgerufenen Tonisierung des Vagus eine vagolytische Wirkung in einem Anstieg der Herzfrequenz äußern müsse.

Wie aus Abb. 4 ersichtlich ist, beeinflußten Methohexital, Althesin und Etomidate die Herzfrequenz nicht. Bei Methohexital, Althesin und Etomidate ergab sich während des gesamten Versuchsablaufs keine signifikante Veränderung der Meßwerte in Bezug zum Kontrollwert. Zwar schwächte Ketamin den Vagusreizeffekt ab, d.h. es kam zu einem Anstieg der Herzfrequenz trotz des konstant gehaltenen Vagusreizes; aber nur temporär; denn dieser Effekt war 3o Sekunden nach Injektion von Ketamin am stärksten und klang danach ab.
Deshalb ist auch bei Ketamin eine periphere vagolytische Wirkung weder für die steady state Werte der Herzfrequenz noch für die Vergleichswerte zwei Minuten nach der Injektion quantitativ bedeutsam.
Betrachtet man diese Vagusreizversuche zusammen mit den zuvor erwähnten Versuchen im Hinblick auf die chrono-

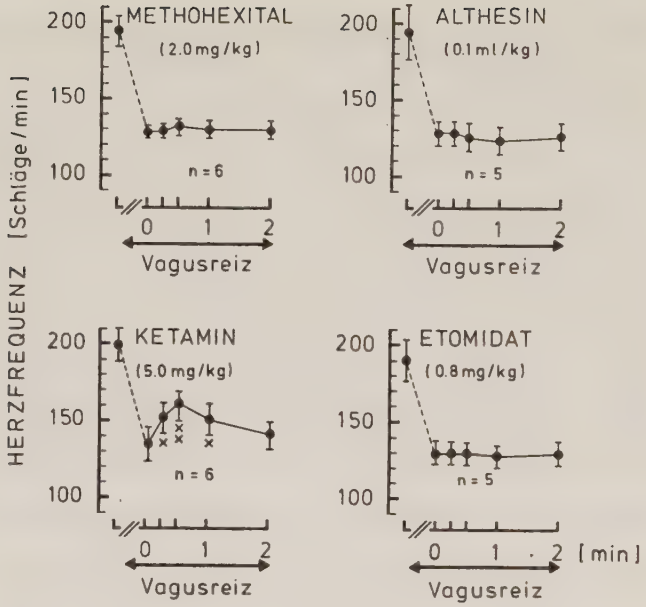

Abb. 4: Herzfrequenzreaktion unter Methohexital, Althesin, Ketamin und Etomidate am vagotomierten Tier bei elektrostimulatorisch konstant erhöhtem Vagustonus. Mittelwerte und ihre Standardabweichungen von je fünf bzw. sechs Katzen in Lachgas-Narkose. Signifikanztest zwischen Herzfrequenz vor Injektion und jedem Meßwert unter fortlaufendem Vagusreiz.
x = 2 $p < 0{,}05$; xx = 2 $p < 0{,}01$.
Der Vagusreizeffekt auf die Herzfrequenz wird durch Methohexital, Althesin und Etomidate nicht beeinflußt. Nur Ketamin bewirkt eine temporäre, stärkere signifikante Tachykardie, die nach der ersten Minute nicht mehr nachweisbar ist.
Danach spielen bei therapeutischen Dosierungen periphere vagolytische Wirkungen für die Herzfrequenzreaktion keine Rolle.

tropen Wirkungen der Pharmaka unter verschiedenen Herzinnervationszuständen, so ist erkenntlich, daß die chronotropen Wirkungen von Methohexital, Althesin und Ketamin durch Änderungen der kardialen Vagusefferenzen, nicht aber durch vagolytische Wirkungen peripherer Art hervorgerufen werden.

Folgende experimentellen Ergebnisse dieser Studie sind festzuhalten:

1. Die unter Methohexital, Althesin und Ketamin am wachen wie am narkotisierten Tier zu beobachtenden Tachykardien werden durch selektive kardiale Vagolyse blockiert, sie treten jedoch unter Sympathikolyse bei erhaltenen vagalen Antrieben auf das Herz in gleicher Stärke auf wie bei intakter Herzinnervation.

2. Eine periphere Vagolyse ließ sich im untersuchten Dosierungsbereich weder für Methohexital noch für Althesin und Etomidate nachweisen. Ketamin verursacht eine temporäre periphere Vagolyse, die aber keinerlei bedeutende Rolle für seine positiv chronotrope Wirkung spielt.

4. Diskussion

Die nach Injektion von Methohexital, Althesin und Ketamin an Mensch (Hempelmann et al., 1977; Langrehr et al., 1967; Patschke et al., 1977; Savege et al., 1973) und Tier (Child et al., 1971; Dowdy u. Kaya, 1968; Ivankovich et al., 1974; Traber u. Wilson, 1968) mit dem Bewußtseinsverlust einhergehenden Tachykardien wurden auch an Katzen in Lachgas-Narkose festgestellt, ebenso übrigens wie auch die Wirkungslosigkeit von Etomidate im Hinblick auf die Herzfrequenz (Brückner et al., 1974; Patschke et al., 1977b). Es ist deshalb mit aller Zurückhaltung wohl die Annahme berechtigt, daß die hier unter Lachgas-Narkose dargestellten Zusammenhänge zwischen kardialem Innervierungszustand und der Herzfrequenzreaktion auf die verschiedenen Pharmaka auch unter klinischen Bedingungen, unter denen diese Pharmaka ja aus dem Wachzustand heraus zur Auslösung von Bewußtlosigkeit verwendet werden, gültig sind.

Von besonderem Interesse ist hier zunächst der Nachweis, daß die augenfälligen Tachykardien nur dann auftraten, wenn die efferent vagale Herzinnervation intakt war; womit die dominierende Rolle efferent vagaler Antriebe für die Herzfrequenzwirkung dieser Pharmaka bewiesen ist. Darüberhinaus hat nach der eigenen

Beobachtung die selektive Ausschaltung der sympathischen efferenten Antriebe bei intakten vagalen Herzefferenzen keinerlei Einfluß auf das Ausmaß der Herzfrequenzwirkung; denn die Herzfrequenzänderungen sind bei intakter Herzinnervation und nach selektiver Sympathikolyse für die Medikamente weitgehend identisch (s. Abb. 2). Dieses Ergebnis überrascht, weil es offensichtlich nicht mit der gegenwärtig herrschenden Vorstellung der reziproken bzw. synergistischen Einflußnahme efferent vagaler und sympathischer Antriebe auf die Herzfrequenz in Einklang zu bringen ist (Scher et al., 1972). Nach dieser Vorstellung hätte man nämlich erwartet, daß nach Ausschaltung der einen Komponente die andere stellvertretend ins Spiel gekommen wäre. Tatsächlich aber fiel als Zeichen der ausschließlichen Abhängigkeit des Herzfrequenzniveaus vom vagalen Antrieb die Herzfrequenzreaktion unter den verschiedenen Pharmaka nach kardialer Vagolyse völlig aus.

Daß physiologischerweise der vagale Herztonus gegenüber dem Sympathikus bei der Herzfrequenzsteuerung dominiert (Bishop, et al., 1976) läßt sich allerdings durch eine Reihe von Fakten belegen:

Die gleichzeitige Elektrostimulation vagaler und sympathischer Efferenzen führt ebenso zu einer Bradykardie (Warner u. Russell, 1969; Levy u. Zieske, 1969), wie die Injektion der adrenergen und cholinergen

Überträgersubstanzen Noradrenalin und Acetylcholin (Grodner et al., 197o), und schließlich führt eine komplette pharmakologische Vagolyse zu einem quantitativ stärkeren Herzfrequenzanstieg im Gegensatz zum Herzfrequenzabfall, der durch eine pharmakologische Sympathikusblockade bewirkt würde (Robinson et al., 1966; Jose, 1966).

Der für die Herzfrequenzerhöhung verantwortliche efferente Vagus behält seine dominierende Rolle für die Herzfrequenzreaktion auch in Narkose bei, obwohl alle getesteten Pharmaka den efferenten Vagus (Inoue, 1981) wie auch den efferenten Sympathikus stark hemmen (Miller et al., 197o; Skovstedt et al., 197o; MacKenzie et al., 1976). Auf jeden Fall ist die Intaktheit vagaler efferenter Übertragungsketten Voraussetzung für die so typischen Tachykardien bei den geprüften Pharmaka.

Unter prinzipiell identischen Versuchsbedingungen wurde die Reaktion des efferenten Impulsstromes vagaler Herzefferenzen kürzlich von Inoue (1981) analysiert. Danach werden kardio-inhibitorische Herzefferenzen durch Methohexital, Althesin und Ketamin u.z. unabhängig vom Blutdruck gehemmt, während sie durch Etomidate in Übereinstimmung mit seinen unsystematischen Einflüssen auf die Herzfrequenz (Skovsted u. Sapthavichaikul, 1977; Pfeifer et al., 1978) nicht beeinflußt werden. Bei dieser neurophysiologischen Analyse, die an präganglionären Fasern vorgenommen wurde, blieb ebenso wie in den soweit besprochenen eigenen

Versuchen die Frage offen, ob die vagolytische Wirkung nur durch eine Hemmung der zentralen Vagusneurone zustande kommt oder auch durch eine periphere Vagolyse, also durch eine Hemmung der prä- zu postsynaptischen sinuatrialen Transmission an herznah gelegenen vagalen Ganglien. Diese Möglichkeit ist von verschiedener Seite immer wieder zur Diskussion gestellt worden (MacKenzie et al., 1976), allerdings ist sie nach eigenen Beobachtungen zumindest bei der hier verwendeten therapeutischen Dosierung zu verneinen. Um eine derartige Wirkung sichtbar zu machen, wurde das Herz vagal denerviert und durch Elektrostimulation der Vagustonus künstlich erhöht, d.h. eine bestimmte, durch vagale Reizung erniedrigte Herzfrequenz eingestellt und aufrechterhalten. Da Methohexital, Althesin und auch Etomidate nach Injektion keinerlei Herzfrequenzeffekte auf die durch vagale Elektrostimulation erniedrigte Herzfrequenz haben, ist für diese Pharmaka eine periphere Wirkung mit Sicherheit auszuschließen. Das stimmt übrigens insofern mit der Literatur überein, als eine periphere Vagolyse der i.v. Anästhetika im therapeutischen Dosisbereich keine bedeutende Rolle spielt (MacKenzie et al., 1976; Jackson u. Richards, 1977). Zwar kommt es unter Ketamin zu einem Herzfrequenzanstieg, allerdings nur temporär während der ersten zwei Minuten nach Injektion. Da aber dieser zweifellos periphere Effekt schon nach zwei Minuten abgeklungen ist, ist auch in Übereinstimmung mit McGrath et al., (1975) bei Ketamin die über 1o-15

Minuten nach der Injektion anhaltende Tachykardie sicher nicht als peripher bedingt einzuschätzen.

Was Ketamin anbelangt, ist bei der Beurteilung der Herzfrequenzwirkung auch seine besondere Wirkung auf das sympathische Nervensystem zu berücksichtigen. Zweifelsohne bewirkt Ketamin eine sympathiko - adrenerge Stimulation .. wie frühe Untersuchungen von Dundee et al., (1971) und Arbeiten von Takki et al., (1974) anhand von Plasma-Katecholaminen vermuten ließen. Dies konnte durch Studien von Niederstrasser (1982) mittels sympathischer Nervenableitung unter Ketamininjektion eindeutig bewiesen werden. Mit Hinblick auf die vorliegenden Versuchsergebnisse ist zu bemerken, daß eine in der Literatur erwähnte cocainähnliche Wirkung auf periphere sympathische Nervenendigungen durch Ketamin für unsere Ergebnisse unerheblich sind. Nach Hill et al., (1978) wie auch Montel et al., (1973) führt Ketamin zu einer Stimulierung des peripheren Sympathikus durch Hemmung der Rückspeicherung von freigesetzten Noradrenalin. Dies scheint jedoch für die beobachtete positiv chronotrope Wirkung ohne Bedeutung zu sein, da bei den vorliegenden Versuchen unter perikardialer Vagusblockade kein Anstieg der Herzfrequenz zu beobachten war. Hier hätte aber eine cocainähnliche Stimulierung des peripheren Sympathikus eine Erhöhung der Herzfrequenz hervorbringen müssen.

Eine periphere vagolytische Wirkung eines i.v. Anästhetikums ist jedoch nicht grundsätzlich in Abrede zu stellen. Frühe Studien haben ergeben, daß bei genügend hohen Dosierungen, insbesondere durch Barbiturate (Shafer et al., 1930; Koppanyi et al., 1935; Gruber et al., 1938; Gruber u. Gruber 1940) eine periphere Vagolyse erkennbar wird, die einen Anstieg der Herzfrequenz auslösen kann. Hier war die Bradykardie infolge Elektrostimulation der Vagusnerven unter Barbituraten wie Amytal, Pentobarbital, Barbital und Phenobarbital als Ausdruck ihrer peripheren Hemmwirkung deutlich abgeschwächt. Prinzipiell besteht also bei hohen Dosierungen die Möglichkeit einer peripheren Vagolyse, bei therapeutischer Dosierung spielt sie nach den eigenen Beobachtungen in Übereinstimmung mit der Literatur bei den hier untersuchten Anästhetika keine wesentliche Rolle.

Da nach den eigenen Beobachtungen die für Methohexital, Althesin und Ketamin so typisch positiv chronotrope Wirkung an die Intaktheit der efferent vagalen Übertragungskette geknüpft ist und eine periphere Vagolyse bei therapeutischer Dosierung dieser i.v. Anästhetika nicht bedeutsam ist, muß ihre positiv chronotrope Wirkung Folge der Hemmung kardio-inhibitorischer vagaler Neurone im ZNS sein, die neurophysiologisch von Inoue u. Arndt (1982) nachgewiesen wurden. Da Etomidate offensichtlich keine systematische Wirkung auf vagale Neurone zeigt, überrascht es im Einklang mit dieser Vorstellung nicht, daß dieses Anästhetikum keine Herzfrequenzeffekte

auslöst. Demnach ist wohl generell die chronotrope Wirkung der Injektionsanaesthetika von ihrem Einfluß auf die Aktivität zentraler, kardioinhibitorischer Vagusneurone abhängig, also Ausdruck einer zentralen Vagolyse.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie war zu klären, welche Bedeutung kardialen sympathischen und parasympathischen Efferenzen für die Herzfrequenzeinstellung in Narkose beizumessen ist. Die meisten Injektionsanästhetika lösen bei intaktem Kreislauf Tachykardien aus. Dagegen wirken sie am isolierten Herzmuskelpräparat negativ chronotrop und hemmen den efferenten Sympathikus. Folglich stellt sich die Frage nach der Bedeutung des vagalen Herztonus für die charakteristischen Herzfrequenzreaktionen. Der Einfluß der Injektionsanästhetika auf die Herzfrequenzeinstellung unter verschiedenen kardialen Innervationszuständen sowie auf die periphere vagale Übertragung wurde untersucht.

Die Ergebnisse stammen von insgesamt 24 narkotisierten (N_2O/O_2 3:1), mit Succinylcholin relaxierten und kontrolliert beatmeten Katzen. An ihnen wurden unter verschiedenen Herzinnervationszuständen die Effekte der Injektionsanästhetika Methohexital, Althesin, Ketamin und Etomidate in äquipotenten hypnotischen Dosierungen, die durch Vorversuche an wachen Katzen ermittelt waren, studiert.

Je nach dem Versuchsziel wurden folgende Operationen vorgenommen: Zur reversiblen kardialen Vagolyse durch Instillation von 0,1% Procain wurde nach Thorakotomie ein Katheter in das Perikard implantiert, zur Ausschal-

tung des kardialen Sympathikus wurden die entsprechenden Wurzeln von Th 1 bis Th 5 durchtrennt, zur Stimulation des Vagus wurden nach Durchtrennung beider Halsvagusnerven Reizelektroden aus Kupferdrähten am peripheren Stumpf des rechten Vagus befestigt und schließlich wurden zur direkten Blutdruckmessung bzw. zur Manipulation des arteriellen Druckniveaus ein Meßkatheter bzw. ein Ballonkatheter von den Femoralarterien aus in die thorakale Aorta vorgeschoben.

Die Ergebnisse sind wie folgt zusammenzufassen:

1) Vorversuche: Wache Katzen schliefen nach intravenöser Injektion der verwendeten Dosierungen zwischen 4-6 min. Dabei blieb die Herzfrequenz bei Etomidate im Mittel unverändert, war aber unter Methohexital und Althesin um mehr als 4o, unter Ketamin um mehr als 2o Schläge/min erhöht.
2) Im Hinblick auf die Herzfrequenzwirkung der Pharmaka bei intakter Herzinnervation, nach selektiver oder reversibler Ausschaltung vagaler Herzantriebe durch Instillation von Procain in die Pericardhöhle bzw. nach kardialer Sympathektomie unter Erhaltung vagaler Herzantriebe traten Tachykardien unter Methohexital, Althesin und Ketamin nur dann auf, sofern die efferente vagale Herzinnervation intakt war. Der Herzfrequenzanstieg betrug bei intakter Herzinnervation 51, 36 bzw.

23 Schläge/min für Althesin, Methohexital bzw. Ketamin und unter Sympathikolyse bei erhaltener vagaler Innervation traten etwa gleich starke Herzfrequenzreaktionen auf. Etomidate bewirkte im Mittel keine Änderung der Herzfrequenz.

3) Die durch die künstliche Erhöhung des kardialen Vagustonus (Elektrostimulation des Vagus) verursachten Bradykardien wurden durch Methohexital, Althesin und Etomidate nicht beeinflußt. Ketamin führte vorübergehend zu einem Anstieg der Herzfrequenz unter anhaltender Elektrostimulation des Vagus, der nach der ersten Minute nicht mehr nachweisbar war.

Die für verschiedene Injektionsanästhetika bei äquipotenter, hypnotischer Dosierung so typisch positiv chronotrope Wirkung ist also an die Intaktheit der efferent vagalen Übertragungskette geknüpft, wobei eine periphere Vagolyse bei therapeutischer Dosierung dieser Injektionsanästhetika nicht bedeutsam ist.

Demnach ist die chronotrope Wirkung der Injektionsanästhetika durch ihren Einfluß auf den vagalen Herztonus bestimmt.

6. Literaturverzeichnis

Arndt, J.O., Zindler, M.:
Effects of intravenous anesthetics on the circulation and its control.
In: Hemodynamic changes in anesthesia, Académie Européene D'Anesthésiologie, The 5. Europe an Congress of Anaesthesiology ,Paris Bd. 3: 1o69 - 1o95 (1978)

Bishop, V.S., Peterson, D.F., Horwitz, L.D.:
Factors influencing cardiac performance.
Internat. Rev. of Physiol. 9: 239-256 (1976)

Brückner, J.B., Gethmann, J., Patschke, D., Tarnow, J., Weymar, A.:
Untersuchungen zur Wirkung von Etomidate auf den Kreislauf des Menschen.
Anaesthesist 23: 322-33o (1974)

Chamberlain, J.H., Seed, R.G.F.L., Chung, D.C.W.:
Effect of thiopentone on myocardial function.
Br. J. Anaesth. 49: 865-87o (1977)

Child, K.J., Currie, J.P., Davis, B., Dodds, M.G., Pearce, D.R., Twissell, D.J.:
The pharmacological properties in animals of CT1341 - a new steroid anaesthetic agent.
Br. J. Anaesth. 43: 2-12 (1971)

Child, K.J., Davis, B., Dodds, M.G., Twissell, D.J.:
Anaesthetic cardiovascular and respiratory effects of a new steroidal agent CT 1341: a comperison with other intravenous anaesthetic drugs in the unrestrained cat.
Br. J.Pharmac. 46: 189-2oo, (1972)

Coleman, A.J., Downing, J.W., Leary, W.P., Moyes, D.G., Styles, M.:
The immediate cardiovascular effects of Althesin (Glaxo CT 1341), a steroid induction agent, and thiopentone in man.
Anaesthesia 27: 373-378 (1972)

Doenicke, A., Gabanyi, D., Lemce, H., Schürk-Bulich, M.:
Kreislaufverhalten und Myokardfunktion nach drei kurzwirkenden i.v. Hypnotica Etomidate, Propanidid, Methohexital.
Anaesthesist 23: 1o8-115 (1974)

Dowdy, E.G., Kaya, K.:
Studies of the mechanism of cardiovasculär responses of CT-581.
Anesthesiology 29: 931-943 (1968)

Dundee, J.W.:Comparative analysis of intravenous anesthetic
Anesthesiology 35: 137 (1971)

Filner, B.E., Karliner, J.S.:
Alterations of normal left ventricular performance by general anesthesia.
Anesthesiology 45: 61o-621 (1976)

Fischer, K.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Narkotica auf das Herz.
In: Ketamine - Neue Ergebnisse in Forschung und Klinik (Hrsg. M.Gemperle, D.Langrehr, H. Kreuscher), Anaesth. Wiederbel. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York Bd. 69: 11-21 (1973)

Fischer, K., Marquort, H.:
Experimental investigations on the direct effect of etomidate on myocardial contractility.
In: Etomidate - An intravenous hypnotic agent (Hrsg. A. Doenicke), Anaesth. Wiederbel. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York Bd. 1o6: 95-112 (1977)

Goldberg, A.H., Keane, P.W., Phear, W.P.C.:
Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 175: 388-394 (197o)

Grodner, A.S., Lahrtz, H.G., Pool, P.E., Braunwald,E.:
Neurotransmitter control of sinoatrial pacemaker frequency in isolated rat atria and in intact rabbits.
Circ. Res. 27: 867-873 (197o)

Gruber, C.M., Haury, V.G., Gruber, C.M.,Jr.:
The point of action of the barbiturates in depressing the cardiac vagus nerves.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 63: 239-252 (1938)

Gruber, C.M.,Jr., Gruber, C.M.:
The cardiac vagus nervs of the frog as affected by sodium N-hexylethyl barbituric acid (ortal).
Am. J. Physiol. 129: 14-16 (194o)

Hempelmann, W., Hempelmann, G., Piepenbrock, S.:
A comparative study of blood gases ans haemodynamics using the new hypnotic Etomidate, CT 1341, Methohexital, Propanidid and Thiopentone.

In: Anaesthesiology and Resuscitation - 106
(Hrsg.: A.Doenicke) Springer Verlag Berlin-
Heidelberg-New York Bd. 106: 119-129 (1977)

Hill, G.E., Wong, K.C., Shaw, L., Sentker, C.R., Blatnick, R.A.:
Interactions of Ketamine with vasoactive amines at normothermia and hypothermia in the isolated rabbit heart.
Anesthesiology 48: 315-319 (1978)

Inoue, K.: Vagaler Herztonus und Herzfrequenz unter dem Einfluß von Injektionsanästhetika.
Habilitation Universität Düsseldorf (1981)

Ivankovich, A.D., Miletich, D.J., Reimann, C., Albrecht R.F., Zahed, B.:
Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats.
Anesth. Analg. 53: 924 (1974)

Jackson, D.M., Richards, I.M.:
The effects of pentobarbitone and chloralose anaesthesia on the vagal component of bronchoconstriction produced by histamine aerosol in the anaesthetized dog.
Br. J. Pharmacol. 61: 251-256 (1977)

José, A.D.: Effect of combined sympathetic and parasympathetic blockade on heart rate and cardiac function in man.
Am.J. Cardiol. 18: 476-478 (1966)

Koppanyi, T., Linegar, C.R., Dille, J.M.:
The peripheral action of barbiturates.

Science 82: 232 (1935)

Langrehr, D., Alai, P., Andjelkovic, J., Kluge, I.:
Zur Narkose mit Ketamine (CT581): Bericht über erste Erfahrungen in 5oo Fällen.
Anaesthesist 16:308-318 (1967)

Levy, M.N., Zieske, H.:
Autonomic control of cardiac pacemaker activity and atrioventicular transmission.
J. Appl. Physiol. 27: 465-47o (1969)

Levy, M.N.: Sympathetic - parasympathetic interactions in the heart.
Circ. Res. 5: 437-445 (1971)

MacKenzie, J.E., McGrath, J.C., Tetrault, J.P., Millar, R.A.:
The effects of althesin and thiopentone on sympathetic and baroreflex activity.
Canad. Anaesth. Soc. J. 23: 252-262 (1976)

Mann, E., Pflüger, H.:
Vergleichende Atem- und Kreislaufreaktionen nach Etomidate.
In: Probleme der intravenösen Anästhesie - Bericht über das 6. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposium vom 24. - 26.5.1974, Teil 1 (Hrsg. W. F. Henschel) Verlag Dr.med. D. Straub, Erlangen: 233-247 (1974)

McGrath, J.C., Mac Kenzie, J.E., Millar, R.A.
Effects of ketamine on central sympathetic discharge and the baroreceptor reflex during mechanical ventilation.

Br. J. Anaesth. 47: 1141-1147 (1975)

Millar, R.A., Warden, J., Cooperman, L.H., Price, H.L.
Further studies of sympathetic actions of anaesthetics in intact and spinal animals.
Br. J. Anaesth. 42: 366-378 (1970)

Montel, H., Starke, K., Gorlitz, B.D.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Ketamins auf periphere sympathische Nerven.
Anaesthesist 22: 111 (1973)

Niederstrasser, D.:
Der Effekt von Ketamin auf den efferenten Herzsympathikus an wachen im Vergleich zu narkotisierten Hunden.
Dissertation Universität Düsseldorf, in Vorbereitung.

Page, J.H., McCubbin, J.W. :
Autonomic regulation of arterial pressure responses.
Arch. int. Pharmacodyn. 157: 152-165 (1965)

Patschke, D., Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Tarnow, J., Weymar, A.:
Comparison of the immediate effects of etomidate, propanidid and thiopentone on haemodynamics, coronary blood flow and myocardial oxygen consumption.
Acta Anaesth. Belgica 26: 112-119 (1975)

Patschke, D., Brückner, J.B., Eberlein, H.J., Hess, W., Tarnow, J., Weymar, A.:
Effects of althesin, etomidate and fentanyl on haemodynamics and myocardial oxygen

consumption in man.
Canad. Anaesth. Soc. J. 24: 57-69 (1977a)

Patschke, D., Brückner, J.B., Gethmann, J.W., Tarnow, J., Weymar, A.:
A comparison of the acute effects of intravenous induction agents (thiopentone, methohexitone, propanidid, althesin, ketamine, piritramide and etomidate) on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in dogs.
In: Etomidate - An intravenous hypnotic agent (Hrsg. A. Doenicke), Anaesth. Wiederbel. Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York Bd. 1o6: 49-71 (1977b)

Price, H.L.:General anesthesia and circulatory homeostasis.
Physiol. Rev. 4o: 187 (196o)

Pfeifer, G., Tauberger, G., Schulte am Esch, J.:
Wirkungen von Etomidate auf den zentralen Sympathikus, die Atmung und den Kreislauf im Tierexperiment.
Prakt. Anästh. 13: 495-5o1 (1978)

Robinson, B.F., Epstein, S.E., Beiser, G.D., Braunwald,E.
Control of heart rate by the autonomic nervous system.
Circ. Res. 19: 4oo-411 (1966)

Samodelov, F.L., Pohl, M., Arndt, J.O.:
Reversable blockade of cardiac efferents with procain instilled into the pericardium of cats.
Cardiovasc. Res. (im Druck), 1982

Savege, T.M., Blogg, C.E., Foley, E.I., Ross, L., Lang, M., Simpson, B.R.:
The cardiorespiratory effects of Althesin and Ketamine.
Anaesthesia 28: 391-399 (1973)

Scher, A.M., Ohm, W.W., Baumgarner, K., Boynton, W., Young, A.C.:
Sympathetic and parasympathetic control of heart rate in the dog, baboon and man.
Fed. Proc. 31: 1219-1225 (1972)

Shafer, G.D., Underwood, F.J., Gaynor, E.P.:
The action of amytal in impairing vagus cardiac inhibitory effects, and of ether in increasing the respiratory rate after its depression by amytal.
Am. J. Physiol. 91: 461-466 (1930)

Skovsted, P., Price, M.L., Price, H.L.:
The effects of short-acting barbiturates on arterial pressure, preganglionic sympathetic activity and barostatic reflexes.
Anesthesiology 33: 10-18 (1970)

Skovsted, P., Sapthavichaikul, S.:
The effects of etomidate on arterial pressure, pulse rate and preganglionic sympathetic activity in cats.
Canad. Anaesth.Soc. J. 24: 565-570, (1977)

Takki, S., Nikki, P., Jäättelä, A., Tammisto, T.
Ketamine and plasma catecholamines.
Brit. J. Anaesth. 44: 1318-1322 (1974)

Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
Differentiation of the cardiovascular Effects of CI-581.
Anesth. & Analg. 47: 769-778 (1968)

Traber, D.L., Wilson, R.D., Priano, L.L.:
A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine.
South Med. J. 63: 1077-1081 (1970)

Warner, H.R., Russell, R.O.:
Effects of combined sympathetic and vagal stimulation on heart rate in the dog.
Circ.Res. 24: 567-573 (1969)

Herrn Prof. Dr. J.O. Arndt möchte ich für seine stete Diskussionsbereitschaft während der gesamten Arbeit danken. Durch seine Anregungen und weiterführenden Überlegungen hat er wesentlich zum Gesamtergebnis beigetragen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. K. Inoue bin ich für die langjährige tatkräftige Mitarbeit und Hilfe sowohl bei der Versuchsdurchführung als auch bei der Datenauswertung dankbar.

Frau A. Nebert danke ich für die Fertigstellung der Zeichnungen.

Lebenslauf:

Name:	Koch, Thomas
Geb.Datum, Ort	4.1.1956 in Essen
Eltern:	Heinz Koch und Gertrud, geb. Henkel
Beruf des Vaters:	Bundesbahnbeamter a.D.
Schulbildung:	1961 - 1964 Grundschule St. Peter & Paul New York, USA
	1964 - 1966 Grundschule Stiftschule, Essen
	1966 - 1974 Neusprachliches Gymnasium Essen
	7.6.1974 Abitur
Studium:	SS 1975 Studiumbeginn Medizin Universität Düsseldorf
	25.3.1977 Ärztliche Vorprüfung Düsseldorf
	12.4.1978 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Düsseldorf
	15.8. - 15.9.1978 Allgemeine Kinderstation
	16.9. - 15.1o.1978 Neonatale Intensivstation, Chefarzt H. Belton Meyer, M.D. Direktor of Newborn Intensice Care and Educational Director in Neonatal-Perinatal Medicine Maricopa County General Hospital, Phoenix, Arizona/USA
	8.9.198o Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung Düsseldorf
Praktisches Jahr:	Wahlpflichtfach Pädiatrie
	Cornell University Medical College, New York, N.Y., USA
	29.9. - 31.1o.198o Pediatric Nephrology
	1.11. - 3o.1.1981 Pediatric Cardiology, Chefarzt Mary Allen Engle, M.D. Stavros S. Niarchos Professor of Pediatric Cardiology
Approbation:	1. Dezember 1981